

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1925

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jeanne DESGREZ

Née à Paris le 1^{er} janvier 1897

Externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

TOXICITÉ DE LA CAFÉINE

NÉCESSITÉ DE L'EXPÉRIMENTATION PHYSIOLOGIQUE
DANS L'ESSAI DES MÉDICAMENTS

Président : M. CARNOT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1925

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1925

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jeanne DESGREZ

Née à Paris le 1^{er} janvier 1897

Externe des Hôpitaux de Paris

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE LA

TOXICITÉ DE LA CAFÉINE

NÉCESSITÉ DE L'EXPÉRIMENTATION PHYSIOLOGIQUE

DANS L'ESSAI DES MÉDICAMENTS

Président : M. CARNOT, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1925

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNÉO.
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	N...
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie.	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	GILBERT.
	CHAUFFARD.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Sans chaire	ROUVIÈRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.
 ALGLAVE . . Pathologie chirurgicale.
 AUBERTIN. . Pathologie médicale.
 BASSET . . . Pathologie chirurgicale.
 BAUDOUIN. . Pathologie médicale.
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE Chimie biologique.
 BRANCA . . . Histologie.
 BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
 BUSQUET. . Pharmacologie et ma-
 tière médicale.
 CADENAT . . Pathologie chirurgicale.
 CHAMPY. . . Histologie.
 CHIRAY . . . Pathologie médicale
 CLERC. . . . Pathologie médicale.
 DEBRÉ . . . Hygiène
 I. de JONG . . Anatomie pathologique.
 DUVOIR . . . Médecine légale.
 ÉCALLE . . . Obstétrique.
 FIESSINGER. Pathologie médicale.
 FOIX. . . . Pathologie médicale.
 GARNIER . . Pathologie expérimentale
 HARVIER . . Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER Urologie.
 HOVELACQUE . Anatomie.

MM.

JOYEUX . . . Parasitologie.
 LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LARDENNOIS Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER. . Obstétrique.
 LEMAITRE. . Oto-rhino-laryngologie.
 LEMIERRE . . Pathologie médicale.
 LÉVY-SOLAL. Obstétrique.
 LHERMITTE Pathologie mentale.
 LIAN. . . . Pathologie médicale.
 MATHIEU . . Pathologie chirurgicale.
 METZGER . . Obstétrique.
 MOCQUOT . . Pathologie chirurgicale.
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON. . . . Histologie.
 PHILIBERT. . Bactériologie.
 RIBIERRE. . . Pathologie médicale.
 RICHEL Fils. . Physiologie.
 TANON. . . . Pathologie médicale.
 TIFFENEAU . Pharmacologie en ma-
 tière médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique
 VERNE. . . . Histologie.
 VILLARET . . Pathologie médicale.
 WELTER. . . Ophtalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

GOUGEROT . Pathologie médicale.
 GUÉNIOT. . . Obstétrique.

MM.

RETTERRER. . Histologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

A TITRE PERMANENT

MM.

AUVRAY. . . Clinique chirurgicale.
 CHEVASSU. . . Clinique chirurgicale.
 LAIGNEL-LAVASTINE . Clinique médicale.
 LEREBoullet. Clinique médicale in-
 fantile.

MM.

LÉRI Clinique médicale.
 LÉPER . . . Clinique médicale.
 PROUST . . . Clinique chirurgicale.
 RATHERY . . Clinique médicale.
 SCHWARTZ . Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédie
		chez l'adulte pour les accidentés du travail les mutilés de guerre et les infirmes adultes
FREY.		Stomatologie.
CHAILLAY BERT		Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR CARNOT

Professeur de la Faculté de Médecine

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

*Hommage d'affectueux respect et de
vive reconnaissance.*

A M. CHARLES BUCHET

*En reconnaissance de l'accueil qu'il nous
a réservé dans ses laboratoires.*

A M. LE DOCTEUR PIERRE RÉGNIER

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail

A M. LE PROFESSEUR COVELAIRE

Hommage reconnaissant.

A MES AUTRES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

MM. les Docteur ANDRÉ PETIT

Professeur HARTMANN

Docteur PARMENTIER

Professeur NOBÉCOURT

Docteur SIREDEY

Professeur LEGUEU

Professeur OMBRÉDANNE

Docteur MARCEL PINARD

AVANT-PROPOS

Comme la plupart des observateurs, nous avons été souvent frappée, au cours de nos années d'hôpital, de l'incertitude d'action d'un même médicament, alcaloïde ou glucoside, sur des malades divers dont l'âge et l'état pathologique permettaient d'espérer une action prévue sensiblement identique. Or il est arrivé fréquemment que l'action attendue ne se produisit pas ou qu'il s'en produisit une autre. Dans ces différents cas, nous avons entendu accuser, le plus souvent, une sensibilité particulière, une idiosyncrasie chez les sujets à réaction anormale, et, beaucoup plus rarement, le médicament lui-même. Mais cette dernière interprétation a toujours été timide, imprévue, et il ne saurait en être autrement.

Le médecin traitant, en effet, est en droit de compter sur la valeur absolue et la pureté du médicament qu'il prescrit. Il ne peut, en clinique, exercer un contrôle qui risquerait d'être souvent trop tardif. Le malade ne peut être pris, chaque fois, au point de vue de la valeur du médicament prescrit, comme sujet d'expérience. Or, les médicaments d'origine organique, alcaloïdes ou glucosides, en particulier, sont loin d'être toujours identiques à eux-mêmes; de là des dif-

férences d'action que le médecin constate sans pouvoir en déterminer sûrement la cause qu'il a plutôt tendance à rechercher chez le malade. Les mêmes médicaments peuvent aussi contenir des impuretés, à dose infinitésimale mais suffisante cependant pour provoquer des effets toxiques. Nouvelle cause de troubles imprévus constatés dans l'évolution de l'affection dont souffre le malade. En un mot, pour les médicaments d'origine organique les plus actifs, nous sommes insuffisamment garantis de leur pureté et de leur valeur par les caractères fixés par le Codex.

Des essais physiologiques s'imposent, après chaque fabrication, pour contrôler les produits, au double point de vue de leurs effets physiologiques et de leur toxicité. Ce sont ces considérations que nous allons essayer d'établir au cours de ce travail.

* * *

M. Charles Buchet, qui préside avec tant d'autorité à la direction de la Pharmacie Centrale de France, frappé par les observations transmises par ses correspondants de la part des praticiens les plus compétents, a fondé, vers 1900, comme annexe des contrôles chimiques de ses usines, un Laboratoire où se pratique la détermination des caractères physiologiques les plus simples, mais les plus indispensables pour assurer la constance d'une fabrication. Il m'a permis l'accès de ce Laboratoire et a bien

voulu en mettre les ressources à ma disposition. Je suis heureuse de lui en exprimer ma respectueuse reconnaissance.

J'ai reçu, dans ce Laboratoire, l'accueil le plus bienveillant de son Directeur, M. le Dr Pierre Régnier, qui a bien voulu me faire profiter de ses conseils techniques, des résultats de ses recherches et des observations que lui a suggérées sa connaissance approfondie des phénomènes physiologiques. Je veux aussi l'assurer de ma vive et très affectueuse gratitude.

*
* *
*

Nous présentons sous les titres suivants les divers chapitres de ce travail :

Chapitre I. — Quelques causes de l'inconstance d'action des médicaments d'origine organique. Application à la caféine, et, en particulier, à l'étude de sa toxicité. Rappel des travaux antérieurs.

Chapitre II. — Nécessité d'un contrôle effectué avec le concours des essais physiologiques.

Chapitre III. — Détermination de la toxicité de la caféine sur une espèce animale donnée. Méthode et résultats.

Chapitre IV. — Examen des résultats et essai d'interprétation.

Conclusions.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA
TOXICITÉ DE LA CAFÉINE

NÉCESSITÉ DE L'EXPÉRIMENTATION PHYSIOLOGIQUE
DANS L'ESSAI DES MÉDICAMENTS

CHAPITRE PREMIER

QUELQUES CAUSES DE L'INCONSTANCE D'ACTION
DES MÉDICAMENTS D'ORIGINE ORGANIQUE.
APPLICATION A LA CAFÉINE ET, EN PARTICU-
LIER, A L'ÉTUDE DE SA TOXICITÉ. RAPPEL DES
TRAVAUX ANTÉRIEURS.

Nombre de médicaments d'origine animale ou végétale sont encore incomplètement connus dans leur composition et leur nature. Leur grande complexité peut s'opposer à une définition et à une analyse chimique rigoureuses. A cette première cause, complexité de la constitution intime des corps, s'en ajoute une seconde, c'est l'extrême variabilité des matières premières qui sont, dans la plupart des cas, à la base de la fabrication, et dont sont extraits les médicaments eux-mêmes : « Il faut rappeler « combien est difficile la préparation des médica-
« ments d'origine végétale ou animale et quelle
« différence d'effets peuvent en résulter. Le degré de

« maturité des plantes, la saison, la température, la
« conservation plus ou moins aseptique des produits,
« ont, à divers degré, des influences, ... il en est de
« même du pays où la récolte a été faite. Quand il
« s'agit de produits animaux, le problème de la pré-
« paration et de la conservation est plus délicat
« encore : l'âge, le sexe, la vigueur de l'animal qui
« les fournit, son pays d'origine, son régime, donnent
« au médicament qu'on retire de lui des qualités
« éminemment variables » (Arnozan).

C'est pour échapper, dans la mesure du possible, à ces inconvénients qu'on s'est efforcé de préparer des produits de nature chimique mieux définie, alcaloïdes ou glucosides ; il est cependant impossible d'affirmer que ces préparations soient toujours chimiquement pures ; leur constitution même est sujette à des variations qui ont pour conséquence des effets physiologiques variables, d'où l'impossibilité, pour le praticien, de posséder un produit sur la constance duquel il puisse à coup sûr se reposer.

La caféine n'échappe pas à ces inconvénients. L'exposé succinct que nous présentons des travaux antérieurement effectués montre quelles divergences de vues séparent les auteurs qui ont successivement étudié ses effets physiologiques, sa valeur pharmacodynamique et sa toxicité. Vaso-constrictive pour les uns, elle serait, pour les autres, nettement vaso-dilatatrice. On lui attribue une action tantôt frénatrice, tantôt accélératrice des battements cardiaques et de la respiration.

Les divergences de vues sont aussi marquées lorsqu'il s'agit de mesurer la toxicité de ce médicament. Les variations passent alors du simple au double avec les différentes espèces animales; on observe des fluctuations importantes suivant l'âge des sujets en expérience, le régime auquel ils sont soumis, le moment de l'année où furent effectuées les recherches. Il est assez difficile, pour toutes ces raisons, de comparer entre elles les diverses expériences. Nous exposons ici un résumé de celles qui pourraient être utilisées pour la détermination de la toxicité, propriété qui nous intéresse plus particulièrement.

Le nombre des sujets en expérience est, en général, restreint, aussi nous a-t-il paru préférable, en raison des grandes variations que subit la toxicité avec l'espèce, de réunir les résultats publiés par les différents auteurs pour une espèce animale donnée. Nous avons donc adopté la classification par espèces, en examinant d'abord les expériences faites sur les animaux à sang froid puis sur les animaux à sang chaud.

GRENOUILLE

MITSCHERLISCH. — Deux observations : ingestion de 0 gr. 004 suivie de l'apparition rapide de signes d'intoxication; convulsions, accélération, puis ralentissement des mouvements respiratoires et mort.

KURZAK. — Citrate de caféine en ingestion, doses de 0 gr. 06 à 0 gr. 09 : convulsions, accélération des mouvements

respiratoires, suivie bientôt de ralentissement. Mort au bout d'un ou deux jours.

LEVEN. — Après de nombreuses expériences : la dose de 0 gr. 01 est toxique, accélère les battements du cœur et la respiration ; mort dans un état tétanique.

JOHANSEN. — Injection sous-cutanée de 0 gr. 02, suivie de la contraction des muscles voisins au point d'injection ; les muscles des pattes de devant se contractent également ; les pattes postérieures, rigides, se fixent en extension.

BENETT. — Injection sous-cutanée de 0 gr. 004 à 0 gr. 005 ; disparition presque complète des réflexes avec convulsions, accélération de la respiration, accélération des battements cardiaques suivie de ralentissement ; mort pour une dose de 0 gr. 005.

SCHMIEDEBERG. — Chez une Grenouille Verte de 45 grammes environ, 0 gr. 020 donnent : exagération des réflexes, convulsions tétaniques ; chez une Grenouille Rousse de même poids, pour la même dose : diminution des réflexes avec rigidité musculaire ; cet auteur n'observa jamais, pour cette dernière espèce, de convulsions tétaniques.

HENNEGUY (expériences sur trois grenouilles). — La caféine produit, au début, une légère période d'excitation du système nerveux et des muscles ; elle accélère les battements du cœur. Après cette excitation, les mouvements volontaires et respiratoires disparaissent, la sensibilité s'émousse, des convulsions se produisent dans les membres. Les mouvements du cœur se ralentissent et s'affaiblissent ; cet organe s'arrête en systole. L'excitabilité des nerfs moteurs est conservée après la disparition des réflexes, ce qui prouverait que la perte des mouvements est due à une action

sur les centres nerveux. Les muscles contracturés perdent rapidement leur contractilité après la mort et entrent en rigidité cadavérique. Cet auteur a employé du citrate de caféine à 10/0 ; la dose mortelle fut de 0 gr. 01, pour deux Grenouilles Vertes et une Rainette.

FILEHNE : 0 gr. 050, en ingestion : convulsions toniques ; 0 gr. 007 en injection ou sous-cutanée ; apparition de convulsions tétaniques.

BALDI. — Injection de 0 gr. 004 à 0 gr. 020 : convulsions tétaniques.

PARISOT. — *Première expérience* : une Grenouille Rousse de 16 grammes reçoit 0 gr. 015 sous la peau : diminution rapide de la motilité : hyperexcitabilité, disparition des réflexes rigidité, arrêt du cœur en quinze minutes. Une deuxième grenouille de même espèce reçoit la même dose intramusculaire : symptômes moins accentués, mouvements et réflexes conservés plus longtemps, arrêt du cœur au bout de dix minutes.

Deuxième expérience : deux Grenouilles Rousses de 15 et 16 grammes reçoivent 0 gr. 005 dans les muscles de la cuisse gauche et sous la peau ; dans les deux cas, rigidité musculaire complète, arrêt du cœur au bout de dix minutes, pour la première, et de 1 h. 10 pour la seconde.

Troisième expérience : deux Grenouilles Vertes de 16 grammes reçoivent les mêmes doses dans les mêmes conditions que les précédentes : immobilité, disparition des réflexes et de la motilité, respiration accélérée puis ralentie, à type Cheynes-Stokes, puis phase d'excitation, avec mouvements réflexes au moindre choc et convulsions tétaniques.

Cet auteur observe que la Grenouille Verte présente une

excitabilité médullaire analogue à celle produite par la strychnine, la Grenouille Rousse une rigidité musculaire analogue à la rigidité cadavérique. Cette rigidité pourrait d'ailleurs se produire également chez la Grenouille Verte, à condition d'attendre un temps suffisant.

CRAPAUDS

PARISOT. — Injection sous-cutanée, à trois animaux, de 0 gr. 005, 0 gr. 01 et 0 gr. 007; mort au bout d'un jour pour le premier, immédiate pour le second et, au bout de quinze minutes pour le troisième.

TORTUES

PARISOT. — Premier animal, de 60 grammes sans la carapace : injection sous-cutanée de 0 gr. 02 : hyperexcitabilité avec sensibilité et réflexes exagérés; mort au bout d'un jour.

Deuxième animal : Injection sous-cutanée de 0 gr. 005 : exagération des réflexes avec phénomènes d'excitation.

OISEAUX

STUHLMANN ET FALCK. — Ingestion de 0 gr. 1 à 0 gr. 5 : troubles digestifs, vomissements, diarrhée avec phénomènes nerveux : incoordination, convulsions toniques et cloniques, paralysies, accélération inconstante des mouvements respiratoires, mort dans tous les cas.

PARISOT. — Injection de 0 gr. 02 dans la patte droite d'un pigeon de 325 grammes : somnolence sans autre symptômes : nouvel injection de 0 gr. 02, quatre heures

trente neuf après la première: accentuation de l'état de somnolence. Deux jours plus tard, le même animal supporte, dans les mêmes conditions, une dose de 0 gr. 05 en injection intramusculaire.

COBAYE

LEVEN : 0 gr. 15 en injection sous-cutanée : au bout de dix minutes anxiété, accélération du cœur et de la respiration : au bout de quinze minutes, tétanisation ; mort vingt minutes après l'injection.

Injection sous-cutanée de 0 gr. 20 : mêmes symptômes mort en trente minutes.

LEBLOND. — Solution contenant 0 gr. 25 de salicylate de soude et 0 gr. 20 de caféine par centimètre cube ; injection intramusculaire de 1 centimètre cube, chez un cobaye de 322 grammes : agitation pendant dix minutes, puis sauts et mouvements convulsifs, mâchonnement. Convulsions de plus en plus fortes et de plus en plus fréquentes ; le cœur se ralentit, l'animal se couche sur le flanc, les convulsions se localisent aux pattes ; les réflexes persistent. Mort, avec phénomènes d'asphyxie, ving-trois minutes après l'injection.

Deuxième cobaye de 317 grammes : injection de 0 gr. 10 de caféine : mort en quarante minutes, avec des symptômes analogues aux précédents mais atténués.

Un troisième animal de 342 grammes reçoit 0 gr. 05 et meurt en une heure vingt.

AMAT. — Expériences portant sur trois cobayes : injection de 0 gr. 4 à 0 gr. 5 par mgr. sous la peau : des convulsions

apparaissent et la mort survient en trente-huit à quarante minutes ; la rigidité est complète.

HALE — Citrate de caféine en ingestion : un animal survit à la dose de 0 gr. 3 par kgr. ; trois animaux reçoivent 0 gr. 4 par kgr. : l'un d'eux meurt, les deux autres survivent ; trois autres reçoivent 0 gr. 5 par kgr. : deux morts et une survie. Une dose de 0 gr. 6 par kgr. amena la mort, en quinze heures, et 0 gr. 6 par kgr. en sept heures.

SALANT ET RIEGER. — A la suite d'expériences d'une grande précision, établissent que la dose minima mortelle par ingestion est de 0 gr. 20 par kgr. et peut-être davantage. En injection intra-péritonéale, dose mortelle 0 gr. 240 à 0 gr. 250 par kgr. En injection sous-cutanée 0 gr. 20 à 0 gr. 24. Le mode d'introduction semble n'avoir que peu d'influence sur la toxicité. La date d'apparition des premiers symptômes montre d'ailleurs que la rapidité d'absorption est la même par voie buccale, sous-cutanée ou intra-péritonéale.

MERCIER. — Injection intra-péritonéale : dose mortelle, 0 gr. 20 à 0 gr. 25 par kgr. Principaux symptômes : inquiétude, puis contracture du train postérieur avec hyperexcitabilité réflexe. L'animal tombe sur le flanc et présente des convulsions cloniques et toniques avec hyperextension de la tête ; accélération du rythme cardiaque très marquée.

SOURIS

BENETT. — Dose mortelle minima 0 gr. 006.

MERCIER. — Expériences faites sur quatre souris ; principal symptôme : convulsions. Dose mortelle minima, en injection sous-cutanée, 0 gr. 22 à 0 gr. 25 par kgr.

LAPIN

ALBERS. — Injection sous-cutanée de 0 gr. 30 de citrate de caféine: spasme de la face, accélération des mouvements respiratoires.

STUHLMANN ET FALCK. — Injection sous-cutanée de 0 gr. 5 : tremblement, convulsions toniques et cloniques.

KURZAK. — Ingestion, par deux lapins, de 0 gr. 5 à 0 gr. 8 de citrate. Ces doses produisent des effets toxiques; dans un cas, mort en treize heures.

LEVEN. — Injection sous-cutanée de 0 gr. 90 ; mort en vingt-cinq minutes, après état tétanique.

BENETT. — Pour un lapin de 1460 grammes, dose mortelle par ingestion, 0 gr. 35 environ.

PERETTI. — La dose de 0 gr. 36 par kgr., en injection sous-cutanée, est rapidement mortelle.

AUBERT. — Injection intraveineuse de 0 gr. 16 chez un lapin de 1.090 grammes. Mort en deux minutes et demie, après des convulsions tétaniques.

LEBLOND. — Injection intramusculaire de 0 gr. 50, chez un lapin pesant 1.855 grammes ; mort en trois heures dix-sept minutes. Chez un lapin de 2.125 grammes, pour 0 gr. 70, mort en deux heures. L'auteur décrit les symptômes suivants : renforcement des battements cardiaques, agitation, diminution de la sensibilité, réflexes conservés, puis hyperexcitabilité, paralysie du train postérieur, vascularisation intense des oreilles, enfin convulsions. Mort, pour le premier animal, en une heure vingt-trois, pour le deuxième, en trois heures sept.

SALANT ET RIEGER. — 1^o par ingestion : toxicité très va-

riable. Dans certains cas, mort pour 0 gr. 30 par kgr. ; dans d'autre, un seul symptôme : légère augmentation des réflexes
Base mortelle minima : 0 gr. 350 par kgr. pour le lapin gris ; 2° en injection sous-cutanée : dose mortelle minima : 0 gr. 290 à 0 gr. 300 par kgr. ; 3° injection intramusculaire : dose mortelle 0 gr. 2 par kgr. ; 4° injection intraveineuse d'une solution à 2 o/o, à la vitesse de 1 centimètre cube par minute : dose mortelle 0 gr. 160 par kgr. Une injection beaucoup plus lente abaisse la toxicité du produit. Une plus grande dilution élève, au contraire, la toxicité, mais diminue l'intensité des phénomènes nerveux ; 5° injection intrapéritonéale : dose mortelle 0 gr. 15 par kgr.

La toxicité varie donc extrêmement suivant le mode d'administration : elle est de 15 à 20 o/o plus élevée par voie sous-cutanée que par voie buccale. Elle est à peu près doublée par injection intrapéritonéale. La plus grande toxicité est obtenue par voie veineuse. Les lapins gris supportent une dose beaucoup plus élevée (50 o/o environ) que les d'autres espèces.

CHIEN

STUHLMANN ET FALCK. — Ingestion de 0 gr. 5 : agitation avec accélération des mouvements respiratoires. Cette même dose, en injection intraveineuse, a été plusieurs fois mortelle.

AMORY. — Introduction directe de la caféine par fistule gastrique : dose mortelle pour le chien : 1 gr. 95 à 2 grammes.

LEVEN. — Un gramme en ingestion : action toxique légère ; salivation abondante, vomissements, selles liquides :

tout rentre dans l'ordre au bout de trois à quatre heures.

PERETTI. — Expériences { avec des doses croissantes :
0 gr. 1 par kgr. en ingestion ou en injection sous-cutanée : symptômes d'intoxication qui s'exagèrent pour 0 gr. 185 ; malgré la gravité de son état, l'animal en expérience guérit. Mort pour 0 gr. 2 par kgr.

BINZ. — La dose de 0 gr. 2, en injection sous-cutanée, est quelquefois mortelle.

FROHNER. — Ingestion, par un chien de 10 kgr., de 5 grammes de caféine : agitation, vomissements, convulsions : mort trois heures plus tard.

SALANT ET RIEGER. — Expériences sur de nombreux chiens : dose mortelle minima 0 gr. 15 par kgr., en ingestion, et 0 gr. 15 à 0 gr. 16 en injection sous-cutanée. Des expériences faites sur de jeunes chiens, il ressort qu'ils sont beaucoup plus résistants à la caféine que les adultes. Les symptômes d'intoxications apparaissent graduellement chez eux, et, d'une manière générale, beaucoup plus tardivement.

CHAT

STUHLMANN ET FALCK. — Injection, sous la peau ou par le rectum, de 0 gr. 5 à 0 gr. 7 : tremblement, convulsions toniques et cloniques, dyspnée, diarrhée, mort.

BENETT. — Symptômes observés : agitation, paralysie alternant avec des convulsions, salivation abondante. Pour un chat de 2.250 grammes, dose fatale minima : 0 gr. 40.

PERETTI. — Dose mortelle sous-cutanée 0 gr. 18 par kgr.

SALANT ET RIEGER. — Principaux symptômes : agitation, irritabilité et larmoiement, paralysie et convulsions. Par voie sous-cutanée, dose mortelle : 0 gr. 150 par kgr. ; en injection intrapéritonéale : 0 gr. 2 ; par ingestion : 0 gr. 15. La toxicité semble donc être égale par ingestion et par voie sous-cutanée ; la caféine est, au contraire, beaucoup moins toxique par voie péritonéale.

PORC, CHÈVRE, CHEVAL

FROHNER. — Porc de 30 kgr., ingestion de 10 grammes de caféine : mort en deux heures et demie avec des désordres du système nerveux et des troubles gastro-intestinaux. Chez une chèvre, la même dose par kgr. entraîne la mort. Chez un cheval, l'ingestion de 100 grammes de caféine est également suivie de mort.

Il est difficile de déduire de ces nombreuses expériences des conclusions définitives quant à la toxicité de la caféine. En effet, les auteurs n'avaient pas toujours en vue la détermination précise de cette toxicité ; ils semblent surtout soucieux, dans la majorité des cas, d'observer les différents symptômes et leur évolution, le mode d'action du médicament et le mécanisme de l'intoxication. Il en résulte que souvent ils n'ont pas été amenés à indiquer le poids de l'animal en expérience ou la durée de cette expérience. Il n'est pas toujours précisé si la dose qui fut mortelle était bien la dose mortelle *minima*. Pour

ces différentes raisons, on se trouve dans l'impossibilité de déduire la dose mortelle minima par kilogramme d'animal, qui seule permettrait la comparaison des diverses expériences.

Malgré les nombreux travaux que nous venons de résumer, nous n'avons pu retenir, au point de vue de l'étude de la toxicité, que quelques chiffres que nous présentons dans le tableau suivant.

ESPÈCE	DOSE MORTELLE PAR KILOGRAMME D'ANIMAL				
	Ingestion	Sous-cutanée	Intramusculaire	Veineuse	Intrapéritonéale
Grenouille Rouse (Parisot).....		0 gr. 93			
Grenouille Verte.....		0 gr. 33			
Tortue (Parisot).....		0 gr. 4 à 0 gr. 5			
Cobaye (Amat).....		0 gr. 20 à 0 gr. 24			
Cobaye (Hale).....		0 gr. 22 à 0 gr. 25		0 gr. 15	0 gr. 20 à 0 gr. 25
Cobaye (Salant et Rieger).....					
Cobaye (Mercier).....					
Souris (Mercier).....					
Lapin (Aubert).....	0 gr. 62				
Lapin (Benetti).....		0 gr. 36			
Lapin (Peretti).....		0 gr. 27 à 0 gr. 33			
Lapin (Leblond).....		0 gr. 29 à 0 gr. 30	0 gr. 27 0 gr. 2		
Lapin (Salant et Rieger).....		0 gr. 2		0 gr. 160	0 gr. 15
Chien (Peretti).....	0 gr. 035	0 gr. 15 à 0 gr. 16			
Chien (Frohner).....	0 gr. 2				
Chien (Frohner).....	0 gr. 5				
Chien (Salant et Rieger).....	0 gr. 15				
Chat (Benet).....	0 gr. 177				
Chat (Peretti).....	0 gr. 18				
Chat (Salant et Rieger).....	0 gr. 15	0 gr. 150			0 gr. 2
Porc (Frohner).....	0 gr. 33				
Chèvre (Frohner).....	0 gr. 33				

Les données si variables fournies par l'étude expérimentale expliquent, en partie, les résultats inconsistants obtenus dans les applications thérapeutiques.

On a fréquemment invoqué, pour les expliquer, la susceptibilité individuelle. Elle peut intervenir, sans doute, pour justifier de faibles écarts dans les effets physiologiques attendus ou dans la sensibilité des sujets à des doses déterminées, mais nous pensons qu'elle ne suffit pas à expliquer qu'une dose thérapeutique faible, telle que 0 gr. 20, puisse produire des effets analogues à ceux qui suivent l'absorption d'une dose toxique, ainsi qu'il a été rapporté dans plusieurs observations.

Le simple rappel des origines et des modes de préparation si complexes de la caféine peut déjà faire prévoir que le produit obtenu ne sera pas toujours absolument identique à lui-même.



La caféine a été découverte dans le café par Runge, en 1820 puis dans le thé, enfin dans le guarana et le thé du Paraguay, la noix de kola.

La préparation autrefois la plus habituelle consistait à l'extraire du thé, qu'on imprègne de quatre fois son poids d'eau, et de son propre poids de lait de chaux ; on sèche au bain-marie et on épuise le résidu par le chloroforme. On sépare la caféine par distillation et on la purifie par cristallisation dans l'eau bouillante.

Elle peut être obtenue par synthèse à partir de

l'acide urique : on le méthyle et on obtient l'acide tétraméthylurique, que l'on traite par l'oxychlorure de phosphore ; il se forme de la chlorocaféine, dont on retire la caféine au moyen de l'acide iodhydrique.

Depuis quelques années, on prépare, en grandes quantités, des caféines obtenues par synthèse en partant de l'acide urique du guano ou en méthylant la théobromine. On fait aussi un usage de plus en plus répandu de caféines obtenues à partir des suies de café ; ce dernier procédé donne des produits particulièrement inconstants.

Les divers procédés de préparation utilisés n'aboutissent pas toujours à un produit rigoureusement identique : « Tout cela est une question, non seulement de doses et de susceptibilité individuelle, mais encore une question de différence dans les produits ayant servi à faire l'expérimentation. Dans les différentes plantes contenant de la caféine, cette substance se trouve soit mélangée, soit en combinaison avec des tanins de diverses natures, par exemple, dans le café torréfié, la caféine se trouve mélangée à des produits de synthèse formés pendant la torréfaction, et certains de ces produits exercent sur l'organisme une action inverse de celle de la caféine » (Gabriel Pouchet).

On peut affirmer qu'il n'existe pas une caféine commerciale, mais de très nombreuses variétés de ce même produit. Les matières premières différentes, une très légère modification apportée à la méthode de préparation, constituent autant de raisons qui suffisent à

modifier grandement les propriétés du produit étudié, et qui peuvent, en particulier, augmenter sa toxicité dans des proportions impossibles à prévoir.

Il paraît donc indispensable de faire, pour chaque nouvel échantillon présenté au commerce, des essais qui permettent de vérifier la constance du médicament. Après cette épreuve, il pourra être employé utilement par le praticien qui saura exactement quels effets il doit en attendre.

Ceci semble particulièrement important pour la caféine destinée, le plus souvent, à intervenir dans des cas d'urgence, chez des sujets dont l'organisme affaibli se montre particulièrement sensible aux plus petites doses de substances nocives. En tout autre cas, ces impuretés ne se seraient vraisemblablement manifestées que par une légère modification des effets physiologiques.

Ce principe admis, par quelle épreuve pourra-t-on juger de la valeur physiologique et surtout de la toxicité d'un médicament ?

CHAPITRE II

NÉCESSITÉ D'UN CONTROLE EFFECTUÉ AVEC LE CONCOURS DES ESSAIS PHYSIOLOGIQUES

On a le droit de penser que la constance rigoureuse des caractères physiques et chimiques des corps considérés donne toutes les garanties désirables de pureté et d'identité. C'est sur cette donnée que sont basées les réactions officielles du Codex.

Elles offrent une précision suffisante lorsque l'on considère la plupart des médicaments minéraux, ou, d'une manière générale, les corps présentant une constitution assez simple. On conçoit qu'il n'en puisse être de même lorsqu'il s'agit de médicaments dont le mode de préparation, la complexité ou la fragilité moléculaire, peuvent entraîner la présence, à doses minimes, d'impuretés qui échappent à ces essais officiels.

De tels produits appartiennent, en effet, à des espèces chimiques théoriquement définies, mais ils sont extrêmement complexes dans leur constitution même ; il faut, de plus, tenir compte de substances mal définies, dont nous ignorons encore l'origine précise et la véritable nature, qui se forment au

cours de la préparation, ou qui se trouvent si intimement mêlées au principe actif des plantes qu'il est impossible de fixer les méthodes possibles de purification, avec certitude d'obtenir un résultat suffisant.

Il ne semble pas facile, *a priori*, de faire entrer de telles substances dans les cadres rigoureux représentés par les réactions du Codex. Les constantes qu'il impose, obtenues pour des échantillons purs, ne se vérifiant pas, de façon absolue, pour beaucoup de produits. Les réactions du Codex français donneraient, sans doute, des garanties suffisantes si elles étaient obtenues dans leur stricte précision, ce qui semble souvent impossible à réaliser dans la pratique. Il arrive que les produits d'origine végétale, par exemple, ne présentent pas les caractères précis exigés par le Codex.

La question devient encore plus complexe du fait que le marché est international. Dans les divers pays d'origine d'un même produit, les différents Codex n'ont pas les mêmes exigences ; l'unité internationale est loin d'être réalisée.

C'est ainsi que, pour la caféine, le Codex français, les Pharmacopées anglaise, américaine et allemande, indiquent, comme point de fusion, 234 ou 235 degrés. Pour la Belgique et le Japon, il s'abaisse à 230 degrés. En France, cette substance est considérée comme soluble dans 75 parties d'eau ; en Angleterre, en Suisse et au Japon, dans 80 parties ; aux Etats-Unis, dans 46 parties seulement.

Ces écarts considérables ne sont pas uniquement observés pour la caféine : le chlorhydrate de cocaïne par exemple, a un point de fusion théorique qui varie de 190 degrés, pour le Codex français, à 201°5 pour les Codex étrangers ; d'après ces derniers, il peut même s'abaisser jusqu'à 181 degrés. Son coefficient de solubilité varie de 0,75 à 4.

Une double objection s'oppose donc à l'application stricte des réactions du Codex : la précision exigée par le Codex français paraît, dans certains cas, incompatible avec la complexité des substances à étudier ; de plus, une grande partie des produits nécessaires à notre consommation est d'origine étrangère et nous avons vu quelles fluctuations importantes subissent les constantes physiques avec les différents pays.

Une précision absolue n'étant pas réalisable, pratiquement on peut être amené à transiger avec les faits et à étendre les limites entre lesquelles un produit doit être considéré comme acceptable. C'est ainsi que de nombreux alcaloïdes peuvent être présentés au commerce et employés par la thérapeutique sans offrir strictement les caractères exigés par le Codex français

Si l'on ne rencontre jamais de produits organiques absolument conformes au Codex, on les utilise cependant.

Ces faits ont été mis en évidence par MM. Buchet et Régnier qui s'expriment en ces termes : « Sous peine de nous priver de ces éléments, les plus pré-

cieux pour la thérapeutique, nous sommes obligés, et nous le faisons tous, d'entrer dans la voie de la tolérance, pour ne pas dire de l'imprudence. Et nous persistons d'autant mieux dans ces errements que les inconvénients en sont plus voilés. Il est si rare et si difficile de pouvoir, en clinique, incriminer, à coup sûr, la toxicité ou l'insuffisance d'un médicament plutôt que la gravité du mal ».

Il est indiscutable qu'un tel état de choses est préjudiciable au malade et ne saurait subsister sans s'accompagner de graves inconvénients. Une solution paraît s'imposer, à savoir celle que nous présentent ces mêmes auteurs qui ajoutent. « Il nous a paru que le meilleur moyen de sortir de cette impasse était non pas de substituer, mais d'adjoindre constamment au Codex les essais physiologiques ».

On n'est certainement pas en droit de conclure qu'à des effets physiologiques déterminés, obtenus sur l'animal en expérience, correspondront des effets absolument identiques lors de l'application thérapeutique du produit étudié ; l'action physiologique intime des médicaments est souvent mal connue ; l'organisme, modifié par l'état pathologique, présente des réactions dont la nature et l'intensité peuvent souvent échapper à toute prévision.

Cependant, dans des conditions expérimentales définies, pour des animaux d'âge et d'espèces identiques, on doit obtenir, avec un produit constant, des résultats sensiblement constants ; des produits

différents donneront, à coup sûr, des résultats différents.

Ce qu'il faut, en quelque sorte, chercher à établir, c'est le critérium d'évaluation fourni par l'espèce animale : un médicament donné peut être accepté pour un usage thérapeutique s'il produit, sur un animal d'espèce, d'âge et de poids définis, des résultats sensiblement identiques et dont les variations ne pourront être tolérées que dans des limites déterminées par l'expérimentation, mais toujours assez restreintes.

C'est ce principe qui a été appliqué, dans les essais que nous présentons, à l'étude de la toxicité de la caféine. On verra par les expériences rapportées que nombre des échantillons, qui avaient subi antérieurement l'épreuve des essais de Codex, présentaient cependant une toxicité qui n'aurait pas permis de les appliquer sans inconvénient pour le malade à des usages thérapeutiques, mais que seule l'épreuve sur l'animal a permis de mettre en évidence.

CHAPITRE III

DÉTERMINATION DE LA TOXICITÉ DE LA CAFÉINE SUR UNE ESPÈCE ANIMALE DONNÉE. MÉTHODE ET RÉSULTATS

Technique opératoire. — On prépare une liqueur alcaline, avec 4 grammes de soude et 16 grammes de salicylate de soude pour 1 000 ; on dissout 1 gr. 94 de caféine dans 100 centimètres cubes de cette solution. L'injection est faite à une vitesse de 5 centimètres cubes par minute dans la veine marginale de l'oreille.

La toxicité a pour mesure la dose mortelle calculée en grammes et rapportée au kilogramme d'animal.

Chacun des essais rapportés ci-dessous a porté sur un échantillon de caféine différent, étant admis, d'après nos propres observations, qu'un même échantillon donne des résultats sensiblement constants.

1. Lapin de 2270 gr. ; inj. : 15 cc. = 0,2910, toxicité : 0.12
2. Lapin de 2250 gr. ; inj. : 15 cc. = 0,2910, toxicité : 0.12
3. Lapin de 2050 gr. ; inj. : 25 cc. = 0,4875, toxicité : 0.24
4. Lapin de 2300 gr. ; inj. : 40 cc. = 0,776, toxicité : 0.33

5. Lapin de 2410 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.16
6. Lapin de 2270 gr. ; inj. : 35 cc. = 0,679, toxicité : 0.30
7. Lapin de 2350 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.16
8. Lapin de 2370 gr. ; inj. : 15 cc. = 0,2910, toxicité : 0.12
9. Lapin de 1820 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.21
10. Lapin de 1900 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.20
11. Lapin de 2530 gr. ; inj. : 30 cc. = 0,582, toxicité : 0.23
12. Lapin de 2620 gr. ; inj. : 28 cc. = 0,546, toxicité : 0.20
13. Lapin de 2370 gr. ; inj. : 15 cc. = 0,2910, toxicité : 0.12
14. Lapin de 2550 gr. ; inj. : 8 cc. = 0,1552, toxicité : 0.06
15. Lapin de 1980 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,39, toxicité : 0.20
16. Lapin de 1870 gr. ; inj. : 12 cc. = 0,234, toxicité : 0.12
17. Lapin de 2810 gr. ; inj. : 40 cc. = 0,776, toxicité : 0.35
18. Lapin de 2240 gr. ; inj. : 18 cc. = 0,3482 toxicité : 0.16
19. Lapin de 2360 gr. ; inj. : 30 cc. = 0,582, toxicité : 0.24
20. Lapin de 2320 gr. ; inj. : 10 cc. = 0,194 toxicité : 0.08
21. Lapin de 2080 gr. ; inj. : 24 cc. = 0,465, toxicité : 0.23
22. Lapin de 2050 gr. ; inj. : 25 cc. = 0,487, toxicité : 0.23
23. Lapin de 2200 gr. ; inj. : 10 cc. = 0,194, toxicité : 0.87
24. Lapin de 1650 gr. ; inj. : 12 cc. = 0,2328, toxicité : 0.14
25. Lapin de 2470 gr. ; inj. : 35 cc. = 0,679, toxicité : 0.27
26. Lapin de 2230 gr. ; inj. : 26 cc. = 0,5542, toxicité : 0.25
27. Lapin de 2250 gr. ; inj. : 12 cc. = 0,2328, toxicité : 0.10
28. Lapin de 2340 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.16
29. Lapin de 2820 gr. ; inj. : 35 cc. = 0,679, toxicité : 0.24
30. Lapin de 2230 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.17
31. Lapin de 1900 gr. ; inj. : 28 cc. = 0,54, toxicité : 0.17
32. Lapin de 1780 gr. ; inj. : 28 cc. = 0,5238, toxicité : 0.29
33. Lapin de 1830 gr. ; inj. : 13 cc. = 0,2522, toxicité : 0.13
34. Lapin de 1910 gr. ; inj. : 30 cc. = 0,582, toxicité : 0.30

35. Lapin de 2680 gr. ; inj. : 30 cc. = 0,582, toxicité : 0.28
36. Lapin de 1950 gr. ; inj. : 16 cc. = 0,318, toxicité : 0.16
37. Lapin de 2450 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.15
38. Lapin de 1940 gr. ; inj. : 25 cc. = 0,485, toxicité : 0.25
39. Lapin de 1660 gr. ; inj. : 14 cc. = 0,2716, toxicité : 0.16
40. Lapin de 1530 gr. ; inj. : 19 cc. = 0,3686, toxicité : 0.23
41. Lapin de 2380 gr. ; inj. : 17 cc. = 0,3298, toxicité : 0.18
42. Lapin de 1940 gr. ; inj. : 18 cc. = 0,3292, toxicité : 0.18
43. Lapin de 1760 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.22
44. Lapin de 2250 gr. ; inj. : 15 cc. = 0,291, toxicité : 0.13
45. Lapin de 1860 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.20
46. Lapin de 2450 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.15
47. Lapin de 2120 gr. ; inj. : 25 cc. = 0,485, toxicité : 0.23
48. Lapin de 2460 gr. ; inj. : 15 cc. = 0,2910, toxicité : 0.11
49. Lapin de 1820 gr. ; inj. : 22 cc. = 0,4268, toxicité : 0.23
50. Lapin de 1850 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.21
51. Lapin de 1970 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.20
52. Lapin de 1730 gr. ; inj. : 25 cc. = 0,291, toxicité : 0.18
53. Lapin de 2080 gr. ; inj. : 25 cc. = 0,485, toxicité : 0.23
54. Lapin de 2230 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.17
55. Lapin de 2510 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.15
56. Lapin de 2200 gr. ; inj. : 19 cc. = 0,3686, toxicité : 0.16
57. Lapin de 1850 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.21
58. Lapin de 1810 gr. ; inj. : 19 cc. = 0,368, toxicité : 0.20
59. Lapin de 1820 gr. ; inj. : 18 cc. = 0,349, toxicité : 0.19
60. Lapin de 2190 gr. ; inj. : 18 cc. = 0,349, toxicité : 0.16
61. Lapin de 2020 gr. ; inj. : 15 cc. = 0,291, toxicité : 0.14
62. Lapin de 1870 gr. ; inj. : 10 cc. = 0,194, toxicité : 0.10
63. Lapin de 2250 gr. ; inj. : 15 cc. = 0,291, toxicité : 0.13
64. Lapin de 1380 gr. ; inj. : 18 cc. = 0,3492, toxicité : 0.25

65. Lapin de 1600 gr. ; inj. : 13 cc. = 0,2522, toxicité : 0.15
66. Lapin de 1720 gr. ; inj. : 22 cc. = 0,4268, toxicité : 0.24
67. Lapin de 1710 gr. ; inj. : 17 cc. = 0,3298, toxicité : 0.19
68. Lapin de 1620 gr. ; inj. : 12 cc. = 0,3686, toxicité : 0.227
69. Lapin de 2100 gr. ; inj. : 19 cc. = 0,3686, toxicité : 0.17
70. Lapin de 2040 gr. ; inj. : 27 cc. = 0,5238, toxicité : 0.25
71. Lapin de 1900 gr. ; inj. : 22 cc. 5 = 0,436, toxicité : 0.22
72. Lapin de 1900 gr. ; inj. : 15 cc. = 0,29, toxicité : 0.15
73. Lapin de 2130 gr. ; inj. : 33 cc. = 0,64, toxicité : 0.30
74. Lapin de 1810 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,38, toxicité : 0.21
75. Lapin de 1910 gr. ; inj. : 26 cc. = 0,52, toxicité : 0.27
76. Lapin de 2000 gr. ; inj. : 18 cc. = 0,349, toxicité : 0.17
77. Lapin de 1880 gr. ; inj. : 26 cc. = 0,504, toxicité : 0.27
78. Lapin de 2160 gr. ; inj. : 24 cc. = 0,46, toxicité : 0.21
79. Lapin de 2440 gr. ; inj. : 36 cc. = 0,582, toxicité : 0.23
80. Lapin de 2410 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,39, toxicité : 0.16
81. Lapin de 2000 gr. ; inj. : 15 cc. = 0,29, toxicité : 0.14
82. Lapin de 2800 gr. ; inj. : 40 cc. = 0,776, toxicité : 0.28
83. Lapin de 2400 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,39, toxicité : 0.16
84. Lapin de 1700 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,39, toxicité : 0.23
85. Lapin de 1870 gr. ; inj. : 32 cc. = 0,62, toxicité : 0.33
86. Lapin de 2230 gr. ; inj. : 14 cc. = 0,27, toxicité : 0.10
87. Lapin de 2080 gr. ; inj. : 30 cc. = 0,58, toxicité : 0.28
88. Lapin de 2270 gr. ; inj. : 35 cc. = 0,679, toxicité : 0.30
89. Lapin de 2360 gr. ; inj. : 10 cc. = 0,194, toxicité : 0.08
90. Lapin de 2120 gr. ; inj. : 5 cc. = 0,0975, toxicité : 0.04
91. Lapin de 1870 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.20
92. Lapin de 1980 gr. ; inj. : 10 cc. = 0,194, toxicité : 0.09
93. Lapin de 2380 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.16
94. Lapin de 1970 gr. ; inj. : 15 cc. = 0,2910, toxicité : 0.14

95. Lapin de 2200 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.17
96. Lapin de 2270 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.17
97. Lapin de 2020 gr. ; inj. : 17 cc. = 0,329, toxicité : 0.16
98. Lapin de 1900 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.12
99. Lapin de 2330 gr. ; inj. : 10 cc. = 0,194, toxicité : 0.08
100. Lapin de 2040 gr. ; inj. : 18 cc. = 0.3492, toxicité : 0.17
101. Lapin de 2280 gr. ; inj. : 12 cc. = 0,2328, toxicité : 0.10
102. Lapin de 2115 gr. ; inj. : 25 cc. = 0,485, toxicité : 0.23
103. Lapin de 1970 gr. ; inj. : 28 cc. = 0,5432, toxicité : 0.28
104. Lapin de 2270 gr. ; inj. : 25 cc. = 0,4875, toxicité : 0.21
105. Lapin de 1390 gr. ; inj. : 14 cc. = 0,27, toxicité : 0.16
106. Lapin de 1550 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.25
107. Lapin de 1850 gr. ; inj. : 25 cc. = 0,4850, toxicité : 0.25
108. Lapin de 1850 gr. ; inj. : 30 cc. = 0,582, toxicité : 0.31
109. Lapin de 2650 gr. ; inj. : 30 cc. = 0,582, toxicité : 0.22
110. Lapin de 2465 gr. ; inj. : 22 cc. = 0,4268, toxicité : 0.17
111. Lapin de 1970 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.19
112. Lapin de 2160 gr. ; inj. : 18 cc. = 0.349, toxicité : 0.16
113. Lapin de 2230 gr. ; inj. : 40 cc. = 0.776, toxicité : 0.35
114. Lapin de 2140 gr. ; inj. : 35 cc. = 0.6790, toxicité : 0.31
115. Lapin de 2070 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.18
116. Lapin de 3160 gr. ; inj. : 18 cc. = 0,3492, toxicité : 0.11
117. Lapin de 1790 gr. ; inj. : 13 cc. = 0,2522, toxicité : 0.14
118. Lapin de 1920 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,398, toxicité : 0.20
119. Lapin de 2340 gr. ; inj. : 22 cc. = 0,4268, toxicité : 0.17
120. Lapin de 2670 gr. ; inj. : 15 cc. = 0.2910, toxicité : 0.10
121. Lapin de 2340 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.16
122. Lapin de 2490 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.15
123. Lapin de 2470 gr. ; inj. : 23 cc. = 0,4402, toxicité : 0.18
124. Lapin de 2120 gr. ; inj. : 15 cc. = 0,291, toxicité : 0.14

125. Lapin de 2060 gr. ; inj. : 18 cc. = 0,3492, toxicité : 0.17
126. Lapin de 2550 gr. ; inj. : 40 cc. = 0,776, toxicité : 0.30
127. Lapin de 1720 gr. ; inj. : 14 cc. = 0,2716, toxicité : 0.15
128. Lapin de 1830 gr. ; inj. : 8 cc. = 0,1552, toxicité : 0.08
129. Lapin de 2080 gr. ; inj. : 22 cc. = 0,426, toxicité : 0.20
130. Lapin de 2240 gr. ; inj. : 7 cc. = 0,1358, toxicité : 0.06
131. Lapin de 2100 gr. ; inj. : 21 cc. = 0,40, toxicité : 0.24
132. Lapin de 1950 gr. ; inj. : 23 cc. = 0,4462, toxicité : 0.23
133. Lapin de 1660 gr. ; inj. : 12 cc. = 0,2328, toxicité : 0.14
134. Lapin de 2430 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.16
135. Lapin de 1830 gr. ; inj. : 15 cc. = 0,2910, toxicité : 0.16
136. Lapin de 1920 gr. ; inj. : 14 cc. = 0,2716, toxicité : 0.16
137. Lapin de 1960 gr. ; inj. : 17 cc. = 0,3332, toxicité : 0.17
138. Lapin de 1940 gr. ; inj. : 27 cc. = 0,3238, toxicité : 0.27
139. Lapin de 1600 gr. ; inj. : 12 cc. = 0,2326, toxicité : 0.14
140. Lapin de 1760 gr. ; inj. : 15 cc. = 0,2810, toxicité : 0.16
141. Lapin de 1870 gr. ; inj. : 17 cc. = 0,3298, toxicité : 0.17
142. Lapin de 1620 gr. ; inj. : 18 cc. = 0,3492, toxicité : 0.20
143. Lapin de 1690 gr. ; inj. : 15 cc. = 0,2910, toxicité : 0.17
144. Lapin de 1690 gr. ; inj. : 19 cc. = 0,3686, toxicité : 0.21
145. Lapin de 2130 gr. ; inj. : 24 cc. = 0,4636, toxicité : 0.22
146. Lapin de 1750 gr. ; inj. : 12 cc. = 0,3686, toxicité : 0.21
147. Lapin de 1600 gr. ; inj. : 17 cc. = 0,3268, toxicité : 0.20
148. Lapin de 2080 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.19
149. Lapin de 2130 gr. ; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.19
150. Lapin de 2030 gr. ; inj. : 30 cc. = 0,5820, toxicité : 0.28
151. Lapin de 2160 gr. ; inj. : 19 cc. = 0,36, toxicité : 0.17
152. Lapin de 1870 gr. ; inj. : 25 cc. = 0,48, toxicité : 0.27
153. Lapin de 1920 gr. ; inj. : 17 cc. = 0,32, toxicité : 0.17
154. Lapin de 2380 gr. ; inj. : 17 cc. = 0,3298, toxicité : 0.14

155. Lapin de 1800 gr.; inj. : 17 cc. = 0,3298, toxicité : 0.18
156. Lapin de 1930 gr.; inj. : 19 cc. = 0,3686, toxicité : 0.19
157. Lapin de 2000 gr.; inj. : 24 cc. = 0,46, toxicité : 0.194
158. Lapin de 1640 gr.; inj. : 26 cc. = 0,504, toxicité : 0.30
159. Lapin de 2140 gr.; inj. : 35 cc. = 0,679, toxicité : 0.30
160. Lapin de 2120 gr.; inj. : 14 cc. = 0,27, toxicité : 0.12
161. Lapin de 1600 gr.; inj. : 23 cc. = 0,446, toxicité : 0.28
162. Lapin de 1940 gr.; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.20
163. Lapin de 2250 gr.; inj. : 25 cc. = 0,485, toxicité : 0.21
164. Lapin de 1880 gr.; inj. : 15 cc. = 0,291, toxicité : 0.15
165. Lapin de 2180 gr.; inj. : 36 cc. = 0,67, toxicité : 0.30
166. Lapin de 2320 gr.; inj. : 22 cc. = 0,426, toxicité : 0.184
167. Lapin de 2170 gr.; inj. : 30 cc. = 0,582, toxicité : 0.26
168. Lapin de 2490 gr.; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.15
169. Lapin de 2450 gr.; inj. : 25 cc. = 0,485, toxicité : 0.19
170. Lapin de 2820 gr.; inj. : 25 cc. = 0,485, toxicité : 0.18
171. Lapin de 2440 gr.; inj. : 28 cc. = 0,3432, toxicité : 0.23
172. Lapin de 2100 gr.; inj. : 19 cc. = 0,368, toxicité : 0.17
173. Lapin de 2250 gr.; inj. : 30 cc. = 0,582, toxicité : 0.25
174. Lapin de 2250 gr.; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.17
175. Lapin de 2490 gr.; inj. : 30 cc. = 0,582, toxicité : 0.23
176. Lapin de 2140 gr.; inj. : 25 cc. = 0,485, toxicité : 0.22
177. Lapin de 2100 gr.; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.18
178. Lapin de 2270 gr.; inj. : 25 cc. = 0,485, toxicité : 0.21
179. Lapin de 2740 gr.; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.14
180. Lapin de 2300 gr.; inj. : 30 cc. = 0,582, toxicité : 0.23
181. Lapin de 2300 gr.; inj. : 20 cc. = 0,388, toxicité : 0.16
182. Lapin de 1990 gr.; inj. : 15 cc. = 0,281, toxicité : 0.14
183. Lapin de 1940 gr.; inj. : 30 cc. = 0,582, toxicité : 0.30
184. Lapin de 2200 gr.; inj. : 17 cc. = 0,322, toxicité : 0.15

185. Lapin de 2650 gr.; inj. : 32 cc. = 0,620, toxicité : 0.23
186. Lapin de 2400 gr.; inj. : 35 cc. = 0,679, toxicité : 0.28
187. Lapin de 3070 gr.; inj. : 26 cc. = 0,543, toxicité : 0.16
188. Lapin de 1890 gr.; inj. : 15 cc. = 0,291, toxicité : 0.15

CHAPITRE IV

EXAMENS DES RÉSULTATS ET ESSAI D'INTERPRÉTATION

Nous avons obtenu, pour les différentes toxicités, des chiffres extrêmes de 0.04 (essai n° 90) et 0.35 (essais n° 17 et 113), en passant par tous les intermédiaires.

Il ne saurait être question d'expliquer de tels écarts par des sensibilités différentes des animaux en expérience.

Les essais ont d'ailleurs tous été pratiqués sur des lapins gris, animaux présentant, d'après les auteurs qui les ont utilisés, une sensibilité remarquablement constante. Le lapin n° 90 (toxicité 0.04) pesait 2.120 gr. et les deux autres (toxicité 0.35) pesaient respectivement 2.810 et 2.230 grammes; ces différences de poids ne peuvent modifier, en d'aussi grandes proportions, la résistance de l'animal. D'ailleurs, dans l'essai n° 99, un lapin de 2.330 grammes a donné une toxicité de 0.06, et dans l'essai n° 116, un lapin d'un poids plutôt supérieur à la moyenne, 3.160 grammes, donne une toxicité de 0.11, très élevée lorsqu'on la compare aux meilleurs résultats obtenus.

*
* * *

Un autre enseignement, qui paraît avoir une grande importance pratique, peut encore être tiré de l'examen des faits.

Prenons, par exemple, les essais numérotés de 1 à 20, fournis par des échantillons de caféine provenant tous de la même maison; nous voyons que la toxicité varie dans des proportions considérables: de 0.06 (essai n° 14) à 0.33 (essai n° 4).

La même remarque pourrait être faite à l'égard des essais numérotés de 21 à 42, et pour lesquels la toxicité varie de 0.10 à 0.30. Les procédés de fabrication, pour une maison donnée, sont naturellement les mêmes: on pourrait penser, *a priori*, que les essais effectués, une fois pour toutes, sur une caféine fournie par une maison qui emploie toujours les mêmes méthodes de préparation, donnent des garanties suffisantes. Nous voyons que, dans la pratique, il n'en est rien, et si l'on veut éviter de graves inconvénients, il est indispensable de répéter l'essai de chaque nouvel échantillon présenté au commerce.

C'est qu'en effet, en dehors des erreurs grossières de méthode, rapidement décelables, et qui ne sont pas à craindre dans des maisons éprouvées de longue date, il faut tenir compte des légères modifications presque impossibles à éviter dans les manipulations souvent multiples et complexes nécessitées par la préparation d'un produit tel que la caféine, et il ne faut d'ailleurs pas oublier que ces modifications, pour

si minimales qu'elles soient, suffisent à provoquer des variations extrêmement marquées dans la toxicité du produit obtenu.

Il est arrivé maintes fois qu'une caféine proposée par une maison donnée ait été refusée par sa trop grande toxicité sans qu'il ait été possible de déterminer à quelle phase de la préparation s'était produite la modification cause de cet écart. Dans d'autres cas, au contraire, une très légère infraction aux habitudes adoptées pouvait être décelée et la légère rectification consécutive donnait une diminution de la toxicité en apparence disproportionnée avec la modification ayant permis de l'obtenir.

Tant qu'on ne connaîtra pas avec précision la nature des impuretés qui produisent ces effets toxiques et les méthodes qui permettent une purification absolue, il sera nécessaire de renouveler la mesure de la toxicité pour chaque échantillon de caféine, sans tenir compte de la communauté d'origine et des chiffres satisfaisants qui ont pu être antérieurement obtenus. C'est, selon nous, le seul moyen d'éviter à la thérapeutique de graves mécomptes et le seul qui permette de présenter au praticien un produit sur la constance duquel il pourra se reposer.

*
* *
*

En présence des chiffres si variables obtenus, on conçoit la difficulté qu'on toujours rencontrée les auteurs dans la détermination précise de la toxicité de la caféine.

Les expériences d'Aubert fixent cette toxicité chez le lapin, par voie veineuse, à 0 gr. 15. Salant et Rieger, qui ont fait une étude particulièrement approfondie, en s'appuyant sur de nombreuses expériences, toutes réalisées sur le lapin gris, arrivent à donner comme toxicité 0.16; ils indiquent que la dose de 0.10 par kilogrammes peut être, dans quelques cas, mortelle. Cette toxicité est encore plus élevée de ce fait que les auteurs américains pratiquent leur injection très lentement, 1 centimètre cube par minute, et qu'ils reconnaissent eux-mêmes qu'une injection plus rapide élève la toxicité.

Il semble légitime de conclure des chiffres résultant de nos essais qu'on peut, en réalité, exiger une toxicité très inférieure, elle ne devra pas être supérieure à 0 gr. 28-0 gr. 25, si on l'évalue dans les conditions mêmes de nos expériences.

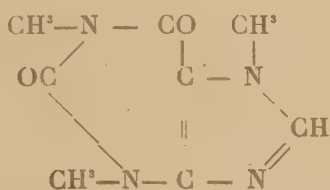
Notre but n'a pas été de faire une étude complète des effets physiologiques de la caféine. Il nous a été cependant possible d'observer, au cours de ces essais, pratiqués surtout en vue de l'étude de la toxicité, qu'une caféine moyenne (toxicité 0,28) présentait plus fréquemment des effets vaso dilatateurs (observés par transparence sur la circulation de l'oreille du lapin). Cette vaso-dilatation ne se produisait pas pour une toxicité très faible (0,33, 0,35). L'action vaso-dilatatrice étant, de l'avis de nombreux auteurs, à la base de l'action physiologique normale, nous en concluons que la toxicité optima peut être fixée à 0 gr. 25 ou 0 gr. 28, chiffre à partir duquel l'abais-

sement de la toxicité s'accompagnerait d'un affaiblissement des propriétés physiologiques.

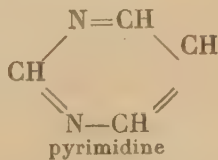
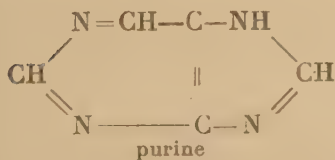
*
* * *

Essai d'interprétation. — Dans la torréfaction du café, procédé qui, nous l'avons dit, semble donner les résultats les plus inconstants, la caféine donne, pour une part, de l'ammoniaque et de la méthylamine ; le reste de la molécule se présente sous la forme de composés plus ou moins difficiles à séparer, pouvant constituer des impuretés de poids sans doute minime, mais d'activité physiologique, en particulier de toxicité, non négligeables.

La formule de constitution de la caféine en fait une triméthylldioxypurine.



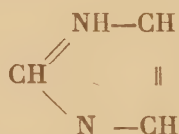
Or, si l'on compare les constitutions de la purine et de la pyrimidine, on remarque facilement que la



purine renferme le noyau pyrimidique. Les purines et leurs dérivés peuvent donc être considérés comme

constitués par un noyau pyrimidique compliqué par addition d'un groupement carbo-azoté. Et cela est si vrai que l'on ne peut pas décider, actuellement, si les bases pyrimidiques, obtenues dans le dédoublement des acides nucléiques, représentent bien des noyaux pyrimidiques existant dans la molécule initiale ou si elles proviennent de la décomposition des bases puriques qui les accompagnent dans les produits de l'hydrolyse de ces acides.

La formule de l'imidazol :



montre que les purines peuvent être envisagées, d'autre part, comme des dérivés de ce corps, auquel viendrait s'adjoindre de même un groupement carbo-azoté. Substances de nature pyrimidique ou indobenzolique, peuvent donc facilement dériver de corps tels que la caféine, dont elles se rapprochent étroitement par leur constitution. On peut en dire autant, à plus forte raison, de composés puriques, de molécule plus simple que la caféine et dont ils ne sont pas facilement séparables. MM. Regnier et Valin n'ont-ils pas obtenu la réaction de la murexide avec certaines caféines ?

L'analogie de constitution entraîne des analogies de propriétés physiques et chimiques qui expliquent l'insuffisance, établie par notre expérimentation, des essais officiels du Codex.

On conçoit facilement que ces derniers essais, basés sur la solubilité, la proportion d'eau et le point de fusion, soient inefficaces à faire reconnaître des proportions minimales de substances de constitution analogue, mais dont la toxicité peut, au contraire, être très différente.

CONCLUSIONS

1° Les travaux antérieurement effectués sur la caféine ne conduisent pas à une notion suffisamment précise de la toxicité de cet alcaloïde;

2° Cette toxicité ne peut être évaluée qu'en essayant le produit sur une espèce animale donnée et dans des conditions expérimentales identiques ;

3° D'une part, les différences constatées entre les divers produits commerciaux, d'autre part les progrès réalisés par un même fabricant sous le contrôle des essais physiologiques, mettent en évidence la nécessité de répéter ces essais pour chaque nouvel échantillon. C'est la seule façon de contrôler une fabrication pour l'améliorer ou, simplement, pour vérifier la constance de la qualité de ses produits. C'est aussi la seule méthode qui puisse, selon nous, donner toute sécurité au médecin pour l'efficacité de ses prescriptions ;

4° Il paraît désirable qu'un essai physiologique simple soit ajouté, pour beaucoup de médicaments, aux épreuves physiques et chimiques fixées par le Codex.

Vu : le Président de la thèse,
CARNOT

Vu, pour le Doyen :
L'Assesseur,
BALTHAZARD

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
P. APPELL

DOCUMENTATION

- Albers.* — *Deut. Klin.*, 1852, 5, p. 577.
- Amat.* — La caféine : action tonique et excitante des injections sous-cutanées. Thèse Paris, 1889.
- Amory.* — *Boston Med. Surg. Journ.* 1868, 1, p. 261.
- Arnozan.* — Précis de thérapeutique.
- Baldi.* — *Terapia moderna*, 1891, 2, p. 617.
- Benett.* — *Brit. Med. Journ.*, 1874, 2, p. 674.
- Binz.* — Beitrage zur Kenntniss der Kaffeebestandtheile (*Arch. für experim. Path. u. Pharmak.* Leipzig, 1878, IX, 31 et Beitrage zur toxicologie des Kaffeins, 1891, XXVIII, p. 197).
- Buchet et Régnier.* — Nécessité des essais physiologiques pour contrôler la valeur des médicaments d'origine organique (*Congrès Ass. franç. Av. des Sc.*, 1923).
- Filehne.* — *Arch. Phys.*, 1886, p. 72.
- Froehner.* — Toxicologische Untersuchungen über das Cafféin (*Monatsch. f. prakt. Thierh.*, Stuttg., 1891-1892, III, 529).
- Hale.* — U. S. Public Health and Marine-Hospital Service (*Hyg. Lab. Bul.*, 69, p. 51).
- Henneguy.* — Thèse Montpellier, 1875.
- Johansen.* — Ueber die Wirkungen des Kaffein (8^o Dorpat 1869).
- Kurzak.* — Die Wirkungen des Kaffeins aus Thiere (*Zeitschr. d. K. k. Gesellsch. d. Aertze zu Wien*, 1860, XVI, p. 625).
- Leblond.* — Etude physiologique et thérapeutique de la caféine. Thèse Paris, 1883.
- Leven.* — Action physiologique et médicamenteuse de la caféine (*Arch. phys. norm. et path.* Paris, 1878, I, p. 179).
- Mercier.* — Etude pharmacodynamique de quelques homologues supérieurs de la théobromine. Paris, 1922.
- Mitscherlich.* — Thèse Berlin, 1859.
- Parisot.* — Etude physiologique de l'action de la caféine sur les fonctions motrices. Thèse Paris, 1890.
- Peretti.* — Beitrage zur Toxicologie des Kaffein. 8^o Bonn, 1875.
- Pouchet.* — Traité de Pharmacologie.

Salant et Rieger. — The toxicity of caffen : an experimental study on different species of animals (U. S. dep. bureau of Agriculture. Bur. of chemistry, Bull. 148).

Schmiedeberg. — Ueber die Verschiedenheit der Coffein Wirkung an *R. temporaria* u. *R. esculanta* (Arch. für exp. Path. u. Pharmak. Leipz., 1874, II, p. 62).

BIBLIOGRAPHIE

- Albanese.* — Ueber das Verhalten des Coffeins und des Theobromin im Organismus (Arch. für exper. Path. u. Pharmac. Leipzig, 1894-1895, t. XXXV, 449).
- Albanese.* — Sede della trasformazione della caffeina in monometilxantina nell'organismo (Arch. farmacol. sper. Roma, 1903, II, 352).
- Alivia.* — Sull'estossicafeina (Gazz. de osp. Milano, 1887, VIII, 831).
- André.* — Action du brome sur la caféine. Thèse Lyon, 1901, n° 5.
- Backman.* — De l'action de quelques dérivés de la xanthine sur le système nerveux autonome (C. R. Soc. Biol., 1924, XC, 125).
- Baldi.* — Condizioni histologiche dell'epitelio renale, dopo diuresi per caffeina (Riforma medica. Napoli, 1892, VIII, 831).
- Bertrand.* — Recherche et dosage de la caféine dans plusieurs espèces de café (Bull. des Sc. pharmacol. Paris, 1902, V, 283).
- Becher.* — Coffein als Hertztonicum und diureticum (Wien. med. Bl., 1884, VII, 639).
- Bernatzik.* — Ueber die Wirksamkeit chloroformhaltiger Lösungen von Morphin und Coffein (Wiener med. Presse, 1867, VIII, 659).
- Biondi.* — Di un novo preparato di caffeina (Gior. internaz. de Sc. med. Napoli, 1899 n. s., XXI, 73).
- Birt.* — The selective action of caffeine on colondysentery and typhoid bacilli (J. Roy. Army med. corps. London, 1905, V, 731).
- Blumenthal.* — Die Herzmittel aus der Reihe der Xanthinkörper. A. Kaffein (Med. Klin. Berlin, 1908, IV, 371).
- Bock et Berch Larsen.* — Ueber die Verteilung des Coffeins im Körper und sein Verhalten bei der Angewöhnung (Arch. für exp. Path. und Pharmacol. Leipzig, 1917, LXXXI, 15).
- Boiteux.* — Note sur les injections sous-cutanées de caféine dans les états adynamiques (Rev. méd. de Franche-Comté. Besançon, 1892, I, 123).

- Bokorny.* — Ueber intravitalle Coffeinreaktionen (Arch. fur d. ges. Physiol. Bonn, 1921, CXXXVII, 470).
- Boucard.* — Du caféisme, contribution à une étude synthétique. Thèse Paris, 1898, VI, n° 449.
- Brackenridge.* — On the action of citrate of caffen as a diuretic (Edinburgh med. journ., 1881-1882, XXVII, 4, 100).
- Brissemoret.* — Sur quelques dérivés nouveaux de la caféine, contribution à l'étude de ses propriétés tanoidiques (Bull. des Sc. pharmacol., 1906, XIII, 613).
- Brill.* — Das Kaffein, eine pharmacologische monographie (8° Marburgh, 1851).
- Bronner.* — Ueber die diuretische Verhwendung des Coffein's in der praktischen medicin. Stràsbourg, 1886.
- Bruen.* — Caffen as a cardiac stimulant (Med. News. Philadel., 1885, XLVI, 120).
- Bruneau.* — De la caféine et de ses indications dans certaines maladies aiguës, chez les enfants. Paris, 1894.
- Busquet et Tiffeneau.* — Du rôle de la caféine dans l'action exercée par le café sur le cœur, le rein et le système nerveux, 1914.
- Calzolari et Emiliani.* — Di alcui nuovi derivati della caffeina (Atti Acad. d. Sc. med. e natur. in Ferrara, 1910, LXXXIV, 35).
- Campbell.* — Caffen as an antidote in the poisonous narcotism of opium, Augusta Ga, 1860.
- Camurri.* — Influenza della caffeina sulla eliminazione dell'acido urico e dell'organisme animale. Clin. med. ital. Milano, 1904, XLIII, 506.
- Carmelo.* — La caffeina nella anestesia generale artificiale (Gazz. med. sicil. Catania).
- Cavagnari.* — Sur la ricerca della caffeina nelle urine (Riv. espedal. Roma, 1918, VIII, 573).
- Cervello et Caruso-Peccoraro.* — Sul potere diuretico della caffeina associata agli ipnotici; ricerche therapeutiche (Sicilia med. Palermo, 1889, I, 3).
- Claisse.* — Les risques de l'emploi de la caféine (Clinique, 1906, I, 278).
- Col y Pujol* — Contribucion al estudio de la accion fisiologica del cafe; cafeina y cafeona (Rev. de cien med. Barcel., 1879, V, 152. — Indep. med. Barc. 1878-1879, XIV, 297).
- Cochrane.* — Some of therapeutic effects of caffeine when hypodermatically administered (Med. Rec. New-York, 1886, XXX, 68).
- Cohn.* — Die Physiologie und Pharmakologie des Caffeingruppe (Berlin, klin. Wenschr., 1889, XXXVI, 888, 906).

- Combernale.* — Asphyxie locale transitoire des extrémités, due à la caféine (Echo med. du Nord. Lille 1899, III, 354).
- Commaille.* — Note sur le dosage de la caféine, et le point de fusion de cette substance (Journ. de Pharm. et Chimie, Paris, 1875, XXII, 414; Rec. de mem. de med. milit. Paris, 1876, XXXII, 96).
- Coppola.* — Sul meccanismo di azione della cafeina come medicamento cardiaco (Ann. di chim. e di farm. Milano, 1887, 4, s. VI, 10).
- Desvignes.* — Note sur le dosage de la caféine dans la kola (J. de Pharmac. et de Chimie. Paris, 1910, 7s., II, 20).
- Ducoux.* — De la caféine, des différences entre la caféine et la théine (Rev. med. franç. et étr. Paris, 1874, I, 267).
- Dujardin-Beaumetz.* — Sur les propriétés physiologiques et thérapeutiques des dérivés de la caféine et, en particulier, de l'éthoxycatéine (Bull. gén. thérap. Paris, 1886, CX, 241).
- Dunstan et Shepherd.* — The identity of caffeine and thein, and thein, and the reactions of caffeine with auric chloride (Journ. chem. Soc. London, 1893, LXIII).
- Desesquelles.* — Les solutions de caféine (Arch. gén. de méd., 1903, I, 165).
- Emery et Salant.* — On the decomposition of caffeine in the liver (Proc. Soc. Exper. Biol. and med. New-York, 1908, 1909, VI, 132).
- Eustratiadès.* — Etude expérimentale sur les propriétés physiologiques de la caféine et du café (4^e, Paris, 1870).
- Ewe.* — Caffeine from coffee soot, suggestion for reclaiming a portion of the constituents which are volatilized in the roasting process (Amer. journ. of Pharma. Philadel., 1920, XCII, 310).
- Faisans.* — Du délire caféinique (Bull. et mém. Soc. des Hôp Paris, 1893, 3, X, 343).
- Farr et Welker.* — The effect of caffeine in nitrogenous excretion and partition (Amer. jour. m. Sc. Phila. et New-York, 1912, CXLIII, 411).
- Ferguson.* — Tonic spasm following a medical dose of citrate of caffeine (Brit. med. jour. Lond., 1895, I, 866).
- Ferrara.* — Osservazioni farmacologiche e cliniche sulla caffeina (Progresso med. Napoli, 1890, IV, 393).
- French.* — The mental effects of caffeine (med. Times, New-York, 1913, XLI, 264).
- Caffeine n ; its sources and uses (Mercks's Arch, N.-Y. 1907 IX, 208).

- Frédéricq.* — Les fonctions des nerfs accélérateurs du cœur et les modifications qu'elles éprouvent sous l'influence de divers agents thérapeutiques (Arch. intern. de Phys., 1913, XIII, 2).
- L'excitabilité du vague cardiaque et ses modifications sous l'influence de la caféine (Arch. intern. de Phys., 1913, XIII, 1).
- Frédéricq et Descamps.* — La caféine, poison paralysant du sympathique (C. R. Soc. Biol., LXXXV, p. 13).
- Frédéricq et Mélon.* — Les dérivés xanthiques, poisons paralysants du sympathique (C. R. Soc. Biol., LXXXVI, p. 963).
- Action antagoniste de la caféine et de l'adrénaline sur l'intestin isolé (C. R. Soc. Biol., LXXXVI, p. 92).
- Frédéricq et Radelet.* — Action paralysante de la caféine sur les nerfs vaso-moteurs de la grenouille (Bull. Acad. roy de Belgique, déc. 1913).
- Frédéricq.* — La caféine et les dérivés puriques, poisons paralysants du sympathique (Bruxelles méd., 1923, n° 50).
- Gadamer.* — Ueber Koffeinbestimmungen in Thee, Kaffee und Kola (Arch. d. Pharm. Berlin, CCXXXVII, 58).
- Gaillard.* — Sur le dosage de la caféine (Arch. de méd. et de pharm. milit., 1902, XL, 240).
- Gaucher.* — De la caféine et de l'acide cafétannique dans le caféier (*Coffea Arabica*, recherches microchimiques. Thèse phar. Montpellier, 1894-1895, n° 575).
- Gautherin.* — La caféine et la théocine. Action élective sur le système musculaire, inconvénients, dangers. Thèse Paris, 1905, n° 138).
- Gauthier.* — Glycosurie par la caféine chez la grenouille (C. R. Soc. Biol., 1924, XC, 229).
- Caféine et action mydriatique « in vivo » de l'adrénaline (C. R. Soc. Biol., 1924, XC, 125).
- Gentilhomme.* — Communication sur quelques propriétés physiologiques de la caféine (Bull. Soc. méd. Reims, 1867, n° 4, 93).
- Geraty.* — A case of poisoning by citrate of caffeine. Lancet, London, 1889, I, 219).
- Gerber.* — Caféine, codéine, leurs sels, sels de morphine et de cocaïne (Compte rendu Soc. biol., 1911, LXXI, 212).
- Githens.* — The influence of decerebration on the convulsant action of caffeine in frogs (Proceed. Soc. exp. biol. et med. New-York, 1913-1914, XI, 166).

- Gmeiner.* — Die Kardiaka im besonderen das Koffeinum, nach Wert und Wirkung (Berl. tierärztl. Wehnschr., 1906, 409).
- Goris et Fluteaux.* — Etat actuel de nos connaissances sur les plantes renfermant de la caféine (Compte rendu Xe Congrès intern. phar. Brux., 1911).
- Grabfield et Means.* — The effect of caffeine on the reaction to carbondioxide of the normal human respiratory mechanism. (J. Pharmacol. and Exp. therap. Baltimore, 1917-1918).
- Gübler.* — Propriétés diurétiques de la caféine (Bull. et mém. Soc. théér., 1877. Paris, 2, IV, 139).
- Gugenheimër et Kanshi-Sassa.* — Über die Beeinflussung des Coronas Kreislaufe, durch Purinderivate (Klin. Wehnschr., 1923, II, 1451).
- Guillot.* — Sur un nouveau procédé de dosage rapide de la caféine (Arch. méd. et pharm. milit. Paris, 1893, XXI, 197).
- Gurewitsch* — Ueber das Verhalten des Coffeins mit Rücksicht auf die Angewöhnung im Organismus Zurich, 1907.
- Halle.* — Beiträge zur Kenntnis des Coffein's und Coffeidin's, 80, 1881.
- Hanzlik.* — The action of caffeine (Cleveland med. journ., 1913, XII, 38).
- Heckel.* — Sur la caféine et la préparation de kola (Bull. Acad. méd. Paris, 1890-1892, XXIII, 392).
- Hedbom.* — Försök med coffeinum natr. benzoicum (Upsala univers. Arsskr. med., 1896, 57).
- Heinz.* — Coffeinsulfosaure, eine neues Diureticum (Wien. med. Bl., 1893, XVI, 608 et Wien. med. Wehnschr., 1893, XLIII, 1846).
- Hilger.* — Zur chemischen Charakteristik der Coffein und Theobrimin enthaltenden Nahrungs und Genugsmittel (Deutsche Vrtljschr., Brnschw., 1893, XXV, 559).
- Hollande et Thévenon.* — Tachycardie et caféine. Recherche de la caféine dans les urines (J. pharmacol. et chimie, 1916, 7, XIV, 324).
- Hollingworth.* — Experiments in caffeine (N. Y. med. J., 1912, XCX, 829).
- The influence of caffeine on mental and motor efficiency (New-York, 1912).
- The influence of the caffeine alkaloid on the quality and amount of sleep (Amer. Journ. Psychol. Worcester, 1912, XXIII. 89).

- Hollingworth.* — A comparison of alcohol and caffeine (Therap. Gaz., Detroit 1921, XXXVII, 83).
- Hoppe.* — Des effets de la caféine sur le système nerveux des animaux, avec quelques remarques sur l'étude scientifique de la pharmacologie (Echo med. Neuchâtel, 1858, 449).
- Huchard.* — Action tonique et excitante des injections hypodermiques de caféine (Bull. et mém. Soc. therap., 1888, 143).
- La caféine dans les états adynamiques (Rev. gén. clin. et thérap., 1889, III, 402).
- La caféine et son emploi en thérapeutique (Sem. méd., 1889, IX, 397).
- Nouvelle contribution à l'étude tonique et excitante de la caféine (Bull. et méd. Soc. méd. hôp. Paris, 1890, 3, VII, 565).
- Huchard et Fiessinger.* — Les injections sous-cutanées de caféine (Rev. gén. de clin. et de therap., 1903, XVII, 691).
- Hymans van den Bergh et Grutterink.* — Coffeinum en citras coffeine (Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., Amst., 1903, 2, XXXIX, 67).
- Jacob et Golowinski.* — Ein Beitrag zur Frage der verschiedenen Wirkung des Coffeins auf Rana esculenta u. Rana temporaria (Arch. fur experiment. Pathol. u. Pharmacol., Leipzig, 1908, Suppl. B.-D., 286).
- Jacoulet.* — Sur les effets thérapeutiques de la caféine (Bull. Soc. centr. de méd. vétér., 1903, XX, 2).
- Jehl.* — Communication sur les sels de caféine (Gaz. méd. de Strasbourg).
- Katz.* — Ueber die quantitative Bestimmung des Coffeins (Ber. d. deutsche pharm. Gesellsch. Berl., 1902, XII, 250).
- Der Coffeingehalt des als Getränk benutzten Kaffeaufgusses (Arch. f. Pharm. Berl., CCXLII, 42).
- Kauffman.* — Caffeine (Columbus med Journ., 1901, XXV, 368).
- Keller.* — Die Bestimmung des Koffeins im Thee (Schweiz. Wehnschr. f. Chem. u. Pharm. Zurich, 1897, XXXV, 218).
- Kelp.* — Coffein Wirkung (Memorabilien, Heilbr., 1877, XXII, 494).
- Kotake.* — Ueber der Ab. des Coffeins durch den Auszug aus der Kinderleber (Ztschr. f. Physiol. Chem. Strash., 1908, LVIII, 378).
- Kurzak.* — Die Wirkungen des Kaffees auf Thiere (Zeitschr. d. K. K. Gesell. d. Aertze zu Wien, 1860, XVI, 625).

- Langaard.* — Zur Caffeinwirkung (Verhandl. d. Berl. med. Gesellsch., 1887, XVII, 2, 138).
- Zur diuretischen Wirkung des Coffeins (Centralbl. f. d. med. Wissensch. Berl., 1886, XXIV, 513 et Deutsche med. Wchnschr. Berl., 1886, XII, 190).
- Lapicque et Parisot.* — Action de la caféine sur le système nerveux musculaire (Soc. biol. 1889, s. Q. II, 702).
- Lapicque.* — Sur la modification de la secousse musculaire et de la loi de l'excitation par la caféine (Compt. rend. Soc. biol., 1906, LX, 1063).
- Action de la caféine sur l'excitabilité de la moelle (Compt. rend. Soc. biol., 1913, LXXIV, 32).
- Leduc.* — Effets psychiques de la caféine (Arch., prov. de méd., 1889, I, 698; Ass. fr. p. avanc. des Sc. C. r., 1899, XXVIII pt. 2).
- Leech.* — Citrate of caféine as diuretic (Practitioner. London, 1880, XXIV, 241).
- Lemaire.* — Les solutés officinaux de caféine et leurs dangers (J. de méd. de Bordeaux, 1909, XXXIX, 293).
- Lemoine.* — Du caféisme thérapeutique (Nord méd. Lille, 1897, III, 106).
- Lendrich et Murdfield.* — Ueber eine ehrebliche Fehlerquelle bei der Bestimmung des Coffeins, nach dem Verfahren von Juckenach und Hilger.
- Liell.* — A rare case of caffeine poisoning, recovery (N.-Y. Med. jour., 1885, XLII, 322).
- Lewis.* — Caffein in its relationship to animal heat and as contrasted with alcohol (J. Ment. Soc. London 1883, XXIX, 167).
- Læwi.* — Ueber das Wesen der Coffeindiurese Sitzungsab. d. Gesellsch. z. Beford d. ges. Naturw. zu Marb., 1904-1905, 76).
- Maurel.* — Action de la caféine sur les éléments figurés de notre sang (Cinq. Soc. biol. 1899, 547).
- Influence des principales voies d'administration sur la dose minima mortelle de bromhydrate de caféine sur la grenouille et le lapin (Compt. rend. Soc. biol., 1907, LXII, 897).
- Means Aub et du Bois.* — Clinical calorimetry: The effect of caffeine on the heat production (Arch. int. med. Chicago, 1917, XIX, 832).
- Means et Newburgh.* — The effect of caffeine upon the blood flow in normal human subjects (J. Pharmacol. and exp. therap. Baltimore, 1915, VII, 449).

- Mendel et Wardel.* — Effects of ingestion of coffee, tea and coffein on the excretion of the uric acid in man (J. Amer. med. ass. Chicago, 1917, LXVIII, 1805).
- Mirano.* — L'azione della cafeina sulla pressione del pulso (Riforma med. Palermo e Napoli, 1905, XXI, 1046).
- Mosso.* — Sur la transformation du rouge de kola en caféine (Atti di r. acad. d. sc. di Torino, 1903-1904, XXIX).
- Murray.* — Determination of small amounts of caffeine ; a comparison of methods (J. industr. d. engin. chem., Easton, Pa., 1913, V, 668).
- Omont.* — Contribution à l'étude du caféisme (Montpellier, Thèse méd., 1903-1904, n° 98).
- Pal.* — Ueber die Wirkung des Kaffeins auf die Bronchien und die Atmung (Deutsche med. Wchnschr. Leipzig et Berlin, 1912, XXXVIII, 1774).
- Paret.* — Quelques résultats obtenus par l'emploi du valérianate de caféine. Paris, 4^e, 1874.
- De l'emploi du valérianate de caféine, 8^e. Paris, 1875.
- Pawinski.* — Action of caffein in diseases of the heart and kydneyes (Ztschr. f. klin. Med. Berl., XXIII, 440).
- Perfetti.* — Dermatoses, Caféisme. Thèse Paris, 1902-1903, n° 50).
- Peretti.* — Beitrage zur Toxicologie des Kaffein. Bonn., 8^e, 1847.
- Petresco.* — Sur l'action hypercinétique de la caféine à hautes doses ou doses thérapeutiques (Verhandl. d. X internat. med. Cong., 1890. Berl., 1891, II, 5).
- Mc Phedran.* — Caffein as a heart stimulant (Canada Lancet, Toronto 1915, XLVIII, 460).
- Philippe.* — Die Bestimmung des Coffeins in Tee, nach dem Sublimiervverfahren (2 Mitt. a. d. Geb. d. Lebensmittelunt u. Hyg., Bern, 1915, VI, 233).
- Philips.* — Notes of recent and future research ; the synthesis of caffein (Chem. News, London, 1889, LIX, 305).
- Phoebus.* — Ueber das Kaffein (Vrtljschr. f. d. prak. Heilk., Prag, 1853, XL, 145).
- Pickering.* — Notes on the action of chloro and cyano-caffeïn (J. physiol. Cambridge, 1894-1895, XVII, 395).
- Pitcher.* — The action of caffein on the mammalian circulation (Cleveland M. J., 1912, XI, 35).
- The action of caffein on the mammalian heart (J. pharmacol. and. exper. therap. Baltimore, 1912, III, 609).
- Poucher.* — Action de la caféine et des caféiques sur la nutrition (Bull. gén. théor. 1898, CXXXV, 753).

- Power et Chestnut.* — The vomitoria as a native source of caffeine (Chemic. news, Lond. 1919, CXIX, 113).
- An improved method for the quantitative determination of caffeine in vegetable material (J. Amer. chem. Soc., Easton, Pa. 1919, XLI, 1298).
- Prescott.* — Caffeine and the question of its isomerism (J. Amer. med. ass. Chicago, 1893, XX, 90).
- Pucetti.* — Preparazione della caffeina (Gaz. med. ital. feder-tosc. Firenze, 1852, 2 II, 12).
- Puckner.* — The estimation of caffeine in presence of acetinalide (Proceed. Amer. pharmac. assoc. Baltimore, 1905, LIII, 292).
- Notes on the estimation of caffeine (Pharmacol. Rev. Milwaukee, 1905, XXIII, 305).
- Rabuteau.* — Recherches sur l'action des caféiques sur la nutrition (Compt. rend. Soc. biol. Paris, 1872, 77).
- Ransom.* — The effects of caffeine upon the germination and growth of seeds (Bio-chem. j. Liverpool, 1911, VI, 151).
- Reichert.* — The action of caffeine on the circulation (Therap. Gaz., Detroit, 1890, 3, VI, 294).
- The empyreumatic oil of coffee or caffeine (Med. news. Philadel. 1890, LVI, 476).
- The action of caffeine on tissue metamorphosis and heat phenomena (N.-Y. med. Journ, 1890, LI, 456).
- Ribaut.* — Influence de la caféine sur les variations de poids d'un chien et sur le volume des urines émis (Bull. gén. de théér., 1900, CXXXIX, 485).
- Influence de la caféine sur la nutrition (thèse méd. Toulouse, 1900-1901, n° 2).
- Riegel.* — Caffein bei Herzkrankheiten (8° Wiesbaden, 1884).
- Rietsch.* — Caféine et bacilles typhiques et coli (Compt. rend. Soc. de biol. Paris, 1904, LVI, 898).
- Rivers et Weber.* — The action of caffeine on the capacity for muscular work (J. physiol. London, 1907, XXXVI, 33).
- Robinson.* — A chemical study of the effects of caffeine and convallaria majalis as cardiac tonics (Therap. Gaz. Detroit, 1883, IV, 265).
- Rost.* — Ueber die Ausscheidung des Coffein und Theobromin im Hara (Heidelberg, 8° Leipzig, 1895).
- Roth.* — Versuche ueber die Einwirkung des Coffeins auf das Bacterium typhi u. coli (Hyg. Rundschau. Berlin, 1903, XIII, 489).
- Routh.* — A case of poisoning by citrate of caffeine; recovery (Lancet, London, 1883, I, 680).

- Salant et Rieger.* — The elimination and toxicity of caffen in nephrectomized rabbitz (Proceed. Soc. exp. biol. med. N.-Y., IX, 58).
- The elimination of caffeine, an experimental study on herbivora and carnivora (8^o Washington 1912 et J. pharmacol. and exper. ther. Baltimore 1911-1912, III, 469).
- Salant.* — The effects of caffen on the circulation (J. phar. and exper. therap. Balt., 1911, III, 468).
- Salant et Connet.* — Experiments with an isomer of caffen (Proceed. Soc. Exper. biol. and med. N.-Y., 1917-1918, XV, 9).
- Some observations on the action of an isomer of caffen (J. Pharma. and. exper. therap. Balt., 1918, XI).
- Samuely.* — Coffeinhaltige und coffeinfrei Getränken in Verhalten zu erkrankungen des Gefäßsystems (Deutsche med. presse. Berl. 1912, XVI, I, 22; 37; 45).
- Santesson.* — Einige Versuche ueber die Wirkung des Caffeins auf das Herz des Kaninchens, sowie ein vergleich zwischen der Coffein un der digitalinwirkung (Skandinav. Arch. f. Physiol. Leipzig, 1901-1902, XII, 259).
- Salstrom.* — Ueber die Einwirkung einiger X'anthinderivaten auf die Gefäßsnerven u. die gefaszmuskulatur des Frosches (Skand. Arch. f. Phys. 1924, XLV, 169).
- Schilling.* — Chronische Koffeinintoxikation (Centralbl. f. Stoffwechsel u. Verdauungsk. Götting, 1903, IV, 183).
- Schroeder (von).* — Ueber die Wirkung des Coffeins als diureticum (Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Leipzig, 1886, XXII, 39).
- Ueber die diuretische Wirkung des Coffeins und der Zusetzen Gruppe gehörenden Substazen (Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Leipzig, 1887, XXIV, 85).
- Schutzkaver.* — Das Coffein und sein Verhalten im Thierkörper (Königsber in Pr. 1882).
- Schwartz.* — Die Verwandbarkeit der dermographischen Untersuchungsmethode für Pharmakologische Zwecke an Hand von Coffeinuntersuchungen (Med. clin. Berl., 1919, XV, 384).
- Sée et Lapique.* — Action de la caféine sur les fonctions motrices et respiratoires à l'état normal et à l'état d'inanition (Bull. acad. méd. Paris, 1890, 2, XXIII, 313).
- Semmola et Marcone.* — Nuove ricerche sperimentali sulle cafeina (Progresso med. Naples, 1890, 209, 233, 257, 231).

- Shapter.* — The therapeutic value of citrate of caffein as a general sedative anodyn and diuretic (Brain, London, 1879-1880, II, 357).
- The medical and medicinal uses of citrate of caffein (Med. Times and Gaz. London, 1831, II, 33).
- Smith.* — On caffeine (Clin. Cincinn., 1873, V, 205).
- Sosa.* — La cafeina usada como hypnotice (Gac. med. Mexico, 1895, XXX, 327).
- Stahl.* — Coffein as diureticum (Wurtzburgh 8°, 1887).
- Stenstrom.* — Ueber die Coffeinhyperglykemie (Biochem. Ztschr. Berl., 1913, XLIX, 225).
- Stroup.* — A chemical test to distinguish between coffein and theobromine (Amer. J., Philadel., 1919, XCI, 598).
- Test to distinguish between caffeine and theobromine (Merck's rep., N.-Y., 1920, XXIX, 90).
- Swirski.* — Ueber die beeinflussung des Vaguscentrum durch das Coffeins (Arch. f. d. ges. Physiol. Bonn, 1904, CIV, 260).
- Tanret.* — Sur la caféine (Bull. et Mém. Soc. Thérap. Paris, 1881, XIII, 253).
- Tassilly.* — Le dosage de la caféine (Thèse pharm. Paris, 1897-1898, n° 2).
- Taylor.* — Clinical studies in caffèin (Arch. int. méd. Chicago, 1914, XIV, 769).
- Vautier.* — Détermination de la caféine dans les mélanges de café et de succédanés et dans les cafés sans caféine (Mitt. a. d. Geb. d. Lebensmittelunt u. Hyg., Bern, 1919, X, 273).
- Vergelot.* — La caféine, son origine, sa nature, sa constitution chimique, sa préparation, ses propriétés, ses sels, iodure de caféine; iodo-caféine et sels iodés divers (J. de Méd. de Paris, 1912, 2, XXIV, 722).
- Vinci.* — Sull. Azzione della sostanze caffeiche (Arch. di farm. sper. Roma 1914, XVII, 499, 503, 544).
- Azzione della cafeina sulla pressione sanguigna (Arch. di farm. et terap. Palermo, 1895, III, 365).
- Wallace et Fellini.* — Diuretic effects of the caffeine group. (Proceed. Soc. exper. biol. and med. New-York, 1916-1917, XIV, 136).
- Weigl.* — Die koffeingefahr (Munschen 12°, 1904).
- Weissenberg.* — Können degerative Processe am Nierenparenchym durch Coffein hervorgerufen werden? (Würzburgh. 8°, 1894).
- Winden.* — Caffein poisoning, report of a case (Louisville month j. m. et s., 1914-1915, XXI, 241).

- Wood.* — *Strophantus*, caffeine, etc. (Boston med. jour., 1893, CXXVIII, 509).
- The effects of caffeine on the circulatory and muscular systems (Ther. gaz. Detroit, 1912, 3, XXVIII, 6).
- Zanda.* — Glycose, urée et viscosité du sang sous l'action de la cafeine et de la diurétine (Arch. ital. biol., Turin, 1907, XLVIII, 299).
- Influenza della caffeina sul potece uropoietico del fagoto in vitro (Arch. di farmacól. sper. Roma, 1911, XI, 125).